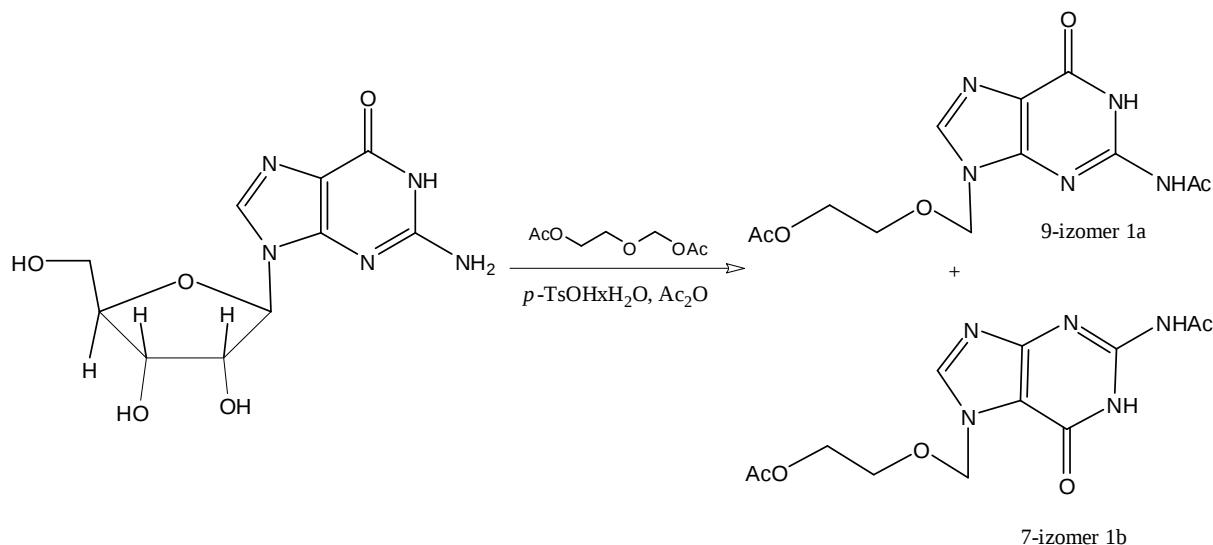


SYNTEZA ACYKLOVIRU (ZOVIRAXU)
I ETAP
SYNTEZA 9[(2-ACETOKSYETOKSY)METYLO]-2-ACETYLOAMINOGUANINY



Odczynniki:

guanozyna	2 g
eter-2-acetoksyetlo-acetoksymetylowy	2.6 mL
bezw. octowy	6.7 mL
kwas- <i>p</i> -toluenosulfonowy	0.136 g
octan etylu	12 mL

Aparatura i szkło:

kolba okrągłodenna 50 mL
 chłodnica zwrotna
 chłodnica destylacyjna
 zestaw do sączenia pod zmniejszonym ciśnieniem z lejkiem Büchnera
 szalka Petriego

W kolbie okrągłodennej umieścić 2 g guanozyny, 2.6 mL eteru-2-acetoksyetlo-acetoksymetylowego, 6.7 mL bezwodnika octowego oraz 0,136 g kwasu-*p*-toluenosulfonowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewać w temp. 100 °C przez **25 godz.**

Następnie całość zagęścić na wyparce obrotowej, tak aby otrzymać gęsty brązowy olej, który miesza się i poddaje się ponownie ogrzewaniu w temperaturze 100 °C przez **20 godz.**, ale pod zmniejszonym ciśnieniem.

Przebieg reakcji kontrolować za pomocą TLC (chloroform/metanol 9:1). Po zakończeniu ogrzewania mieszaninę ochłodzić do temperatury pokojowej, dodać 4 mL octanu etylu i znów mieszać przez 1 godz. Otrzymane kryształy odsączyć, przemyć octanem etylu i wysuszyć pod zmniejszonym ciśnieniem.

Uzyskuje się produkt – 9-izomer (**1a**) w postaci białego proszku, z wydajnością ok. 75%. Pozostały przesącz oczyścić na kolumnie chromatograficznej (chloroform/metanol). Otrzymuje się dodatkowo **1a** oraz 7-izomer (**1b**).

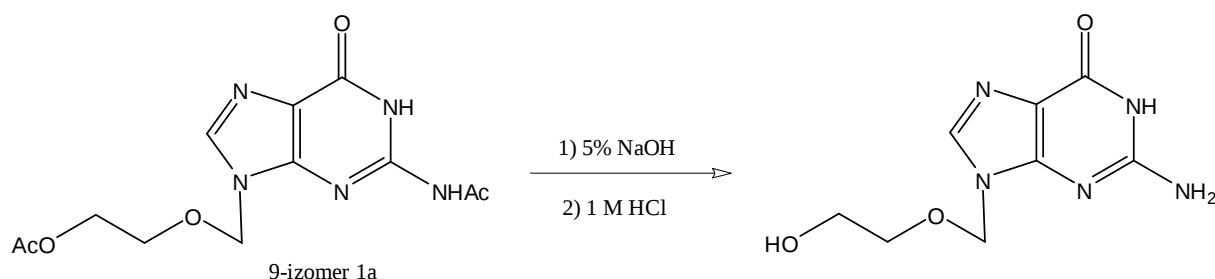
Chromatografia cienkowarstwowa (TLC)

Na płytkę SiO₂ nanieść substrat, otrzymany produkt. Płytkę wstawić do fazy nośnej: chloroform : metanol (9:1). Po wysuszeniu rezultat odczytać pod lampą UV, a następnie płytkę wywołać w komorze jodowej.

¹H NMR: **1a** (DMSO-*d*₆) δ: 1.94 (s, 3H, OCOCH₃), 2.16 (s, 3H, NHCOCH₃), 3.68 (t, 2H, H-4'), 4.06 (t, 2H, H-3'), 5.47 (s, 2H, H-1'), 8.14 (s, 1H, H-8), 11.80 (s, 1H, NH), 12.07 (s, 1H, NH).

¹H NMR: **1b** (DMSO-*d*₆) δ: 1.65 (s, 3H, OCOCH₃), 2.16 (s, 3H, NHCOCH₃), 3.85 (t, 2H, H-4'), 4.20 (t, 2H, H-3'), 5.80 (s, 2H, H-1'), 8.00 (s, 1H, H-8), 11.10 (s, 1H, NH), 12.26 (s, 1H, NH).

II ETAP SYNTEZA 9[(2-HYDROKSYETOKSY)METYLO]GUANINY – ACYKLOVIRU (ZOVIRAX)



Odczynniki:

9-[(2-acetoksyetoksy)metylo]
 -2-acetyloaminoguanina 2.4 g
 5% roztw. NaOH 24 mL
 1M kwas solny

Aparatura i szkło:

kolba okrągłodenne 100 mL
 chłodnica zwrotna
 zestaw do sączenia pod zmniejszonym
 ciśnieniem z lejkiem Büchnera
 szalka Petriego

W kolbie okrągłodennej o poj. 100 mL rozpuścić 2.4 g **1a** w 24 mL 5% NaOH i ogrzewać pod chłodnicą zwrotną przez **1 godz.** (monitorować za pomocą TLC). Następnie mieszaninę reakcyjną zubożyć 1M HCl (kontrola za pomocą papierka wskaźnikowego). Mieszać przez ok. 10 min. Powinny wypaść kryształki produktu. Wytrącone kryształy odsączyć na lejku Büchnera.

Otrzymuje się produkt w postaci białego proszku o temp. top. 247-248 °C z wydajnością ok. 89%.

Chromatografia cienkowarstwowa (TLC)

Na płytkę SiO₂ nanieść substrat, otrzymany produkt . Płytkę wstawić do fazy nośnej: chloroform : metanol (9:1). Po wysuszeniu rezultat odczytać pod lampą UV, a następnie płytkę wywołać w komorze jodowej.

¹H NMR: (DMSO-d₆) δ: 3.20-3.62 (s, 4H, H-3',4'), 5.35 (s, 2H, H-1'), 7.15 (s, 2H, NH₂), 7.77 (s, 1H, H-8), 12.07 (1H, CONH)

BADANIE ŚCIERALNOŚCI

1. Uruchom urządzenie przyciskiem z tyłu obudowy. Drukarke włącz przyciskiem na jej prawym boku. Sprawdź czy dioda gotowości drukarki na przednim panelu głównego modułu się świeci, jeśli nie, wciśnij przycisk PRINT.
2. Na ekranie pojawi się liczba 100 - jest to ilość obrotów bębna w prowadzonym teście.
3. Dokładnie zważ tabletki, które umieścisz w komorze 1 i 2.
4. **Z pomocą asystenta!** Połóż bęben pomiarowy płasko na górnej obudowie aparatu. Zdejmij pokrywke bębna i ostrożnie odłóż na bok. Umieść tabletki w komorze 1 i 2. Nakryj bęben pokrywka i ostrożnie umieść na wale. Zamontuj i dokręć zacisk bębna.
5. Po naciśnięciu przycisku START/STOP pojawi się pole, w którym należy wpisać masę tabletki z komory 1. Potwierdź przyciskiem ENTER, poprawki możesz wprowadzić po naciśnięciu CLEAR.
6. Wpisz na klawiaturze masę tabletki z komory 2, potwierdź wciskając ENTER. Test ścieralności automatycznie rozpocznie się.
7. Po wykonaniu 100 obrotów aparatura zatrzymuje test. Ostrożnie zdejmij bęben, wyjmij tabletki z komór 1 i 2. Dokładnie zważ tabletki wykorzystane w teście.
8. Wpisz na klawiaturze masę tabletki z komory 1 i wciśnij ENTER. Powtórz czynności dla tabletki z komory 2. Zostanie wydrukowany raport, a aparatura powróci do stanu gotowości do kolejnego testu.
9. Powtórz test na łącznie 10 tabletkach.
10. Po wykonanych testach, wyłącz drukarkę.
11. Wyłącz główny moduł.



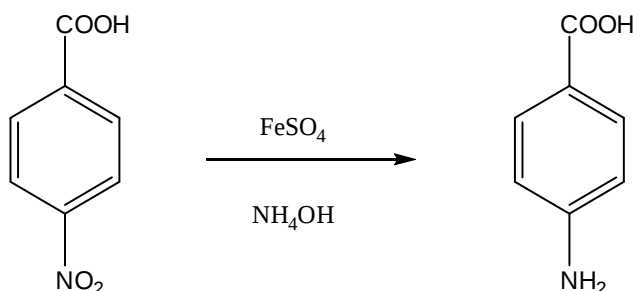
BADANIE TWARDOŚCI

1. Uruchom twardościomierz przyciskiem z tyłu aparatu. Drukarke uruchom przyciskiem po jej prawej stronie.
2. Włącz zewnętrzny moduł - urządzenie do pomiaru grubości i średnicy tabletki.
3. Podczas pierwszego użycia wyzeruj urządzenie przez naciśnięcie i przytrzymanie przycisku ORIGIN.
4. Dźwignię przesun ku dołowi, co spowoduje uniesienie się tłoczka pomiarowego. Pod tłoczkiem umieść tabletkę w pozycji - na płasko.
5. Zwolnij dźwignię, tłoczek przesunie się w dół, opierając na tabletkce. Odczytaj wynik pomiaru [mm].
6. Powtórz pomiar umieszczając tabletkę pod tłoczkiem w pozycji - na krawędzi. Odczytaj wartość jej średnicy [mm].
7. Na górnej obudowie głównego modułu znajdują się szczęki do pomiaru twardości tabletki. Umieść tabletkę pomiędzy nimi, w pozycji - na płasko, tak aby opierała się o szczękę sensorową (szczeka po lewej stronie).
8. Nakryj szczęki plastikową pokrywką ochronną i naciśnij przycisk TEST (wykonuj w okularach ochronnych!).
9. Wynik odczytaj z ekranu [kp ; N]. (1kp = 453,6 kg)
10. W celu uzyskania raportu i oczyszczenia pamięci urządzenia, wciśnij przycisk INITIALIZE/PRINT.
11. Powtórz pomiary dla łącznie 5 tabletek.
12. Wyłącz drukarkę.
13. Wyłącz moduł do pomiaru grubości tabletki.
14. Wyłącz moduł główny.



II ETAPOWA SYNTEZA ANESTEZYNY (BENZOKAINY)

I Etap – SYNTEZA KWASU 4-AMINOBENZOESOWEGO (metoda I)



Odczynniki:

Kwas <i>p</i> -nitrobenzoesowy	8.4 g
12% NH ₄ OH	60 mL
25% NH ₄ OH	50 mL
FeSO ₄	97.5 g
Lodowaty CH ₃ COOH	2 mL

Sprzęt i szkło:

kolba stożkowa 250 mL
kolba stożkowa 250 mL
zestaw do sączenia pod zmniejszonym ciśnieniem z lejkiem Büchnera
kolba okrągłodenna 50 mL
papierki wskaźnikowe pH uniwersalne
cylinder 100 mL
zlewka 250 mL
szalka Pettriego

W kolbie stożkowej (500 mL) przygotować roztwór siarczanu żelaza (97.5 g) w 175 mL wody i ogrzać do wrzenia (roztwór 1) na mieszadle magnetycznym.

Jednocześnie rozpuścić w kolbie stożkowej (250 mL) kwas 4-nitrobenzoesowy (8.4 g) w 60 mL 12% amoniaku (roztwór 2). W celu przyspieszenia procesu mieszaninę lekko ogrzać na łaźni wodnej.

Do roztworu 1 dodawać ostrożnie, małymi porcjami roztwór 2, ciągle mieszając na mieszadle magnetycznym. W razie potrzeby należy energicznie wstrząsać kolbą.

Następnie, do mieszaniny reakcyjnej powoli wlewać 25% amoniaku (50 mL), tak aby roztwór miał odczyn słabo alkaliczny (pH sprawdzać papierkiem wskaźnikowym).

Po 20 minutach mieszania przesączyć mieszaninę na gorąco. Dodatkowo brunatny osad przemyć na lejku Büchnera zimną wodą (10 mL).

Otrzymany **przesącz** zatężyć w zlewce (250 mL) do połowy objętości i ponownie przesączyć przez lejek Büchnera. **Przesącz** ogrzać do wrzenia i ostrożnie wkropić 2 mL lodowatego kwasu octowego (nie może być nadmiaru!). W czasie mieszania i ogrzewania zaczyna wytrącać się kwas 4-aminobenzoesowy.

Po oziębieniu roztworu, odsączyć uzyskane żółtawe kryształki. Otrzymuje się ok. 6 g kwasu 4-aminobenzoesowego o temp. top. 192 °C.

Uwaga, produkt bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie, etanolu i eterze!

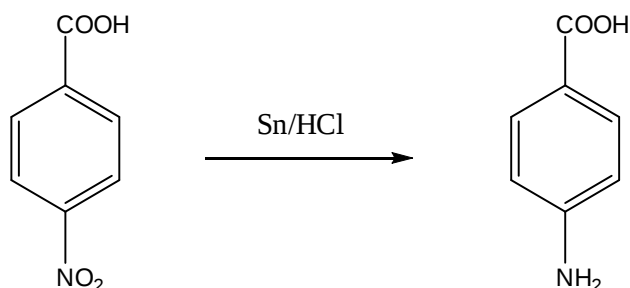
Chromatografia cienkowarstwowa (TLC)

Na płytkę SiO₂ nanieść substraty oraz otrzymany produkt. Płytkę wstawić do fazy nośnej:

chlorek metylenu : metanol (2:2).

Po wysuszeniu rezultat odczytać pod lampą UV, a następnie płytkę wywołać w komorze jodowej.

I Etap – SYNTEZA KWASU 4-AMINOBENZOESOWEGO (metoda II)



Odczynniki:

Kwas <i>p</i> -nitrobenzoesowy	8.4 g (0.05 mola)
sproszkowana cyna	19.6 g (0.165 mola)
steż. HCl	45 mL
amoniak	50 mL
Lodowaty CH ₃ COOH	2 mL

Sprzęt i szkło:

kolba kulistej 500 mL
chłodnica zwrotna
kolba stożkowa 250 mL
krystalizator
zestaw do sączenia pod zmniejszonym ciśnieniem z lejkiem Büchnera
papierki wskaźnikowe pH uniwersalne
cylinder 100 mL
zlewka 250 mL
szalka Pettriego

W kolbie kulistej (500 mL), zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, umieścić 8.4 g kwasu *p*-nitrobenzoesowego, sproszkowaną cynę i wlać 45 mL steż. HCl. Mieszaninę ogrzewać delikatnie w celu zapoczątkowania reakcji, a potem usunąć czasę grzejną.

Zawartość kolby należy wstrząsać, aby kwas znajdujący się na ściankach był zawracany do mieszaniny reakcyjnej. Można również dodatkowo dogrzać kolbę. Po 20 min powstaje klarowny roztwór.

Po ostygnięciu zdekantować roztwór do zlewki (500 mL). Pozostałą w kolbie cynę przemyć wodą (15 mL) i również, przez dekantację, zlać klarowny roztwór do zlewki (500 mL).

Do otrzymanego roztworu dodać NH₄OH, tak aby odczyn stał się słabo alkaliczny wobec papierka wskaźnikowego. Wytrąca się uwodniony tlenek cyny, ogrzewać przez 20 minut.

Do mieszaniny dodać ziemi okrzemkowej (Celite), wymieszać i przesączyć na lejku Büchnera.

Otrzymany osad na podkładce z ziemi okrzemkowej (Celite) przemyć wodą i cały osad przenieść do zlewki z 75 mL wody i ogrzewać tą mieszaninę, w celu dalszej ekstrakcji produktu. Ponownie przesączyć.

Połączone **przesącze** połączyć i zatężyć do ok. 75 mL. Jeśli pojawił się osad usunąć go na lejku Büchnera.

Klarowny roztwór zakwasić ~2 mL lodowatego kwasu octowego (unikać nadmiaru! Kontrolować zakwaszanie za pomocą papierka wskaźnikowego). W czasie mieszania i ogrzewania zaczyna wytrącać się kwas 4-aminobenzoowy.

Po oziębieniu roztworu, odsączyć uzyskane żółtawe kryształki. Otrzymuje się ok. 6 g kwas 4-aminobenzoowego o temp. top. 192 °C.

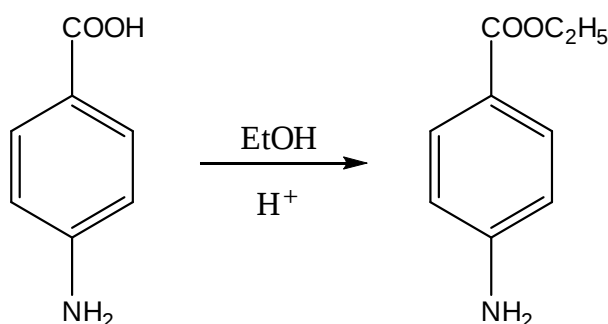
Uwaga, produkt bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie, etanolu i eterze!

Chromatografia cienkowarstwowa (TLC)

Na płytkę SiO₂ nanieść substraty oraz otrzymany produkt. Płytkę wstawić do fazy nośnej: chlorek metylenu : metanol (8:2).

Po wysuszeniu rezultat odczytać pod lampą UV, a następnie płytkę wywołać w komorze jodowej.

ETAP II PARA-AMINO BENZOESAN ETYLU (BENZOKAINA LUB ANESTEZYNA)



Odczynniki:

Kwas <i>p</i> -aminobenzoesowy	5 g
abs. EtOH	33 mL
H ₂ SO ₄ (oleum)	3 mL
Celit	
Węgiel aktywny	0.1 g
5% NH ₄ OH	~5 mL

Sprzęt i szkło:

kolba kulistej 250 mL
kolba kulistej 100 mL
chłodnica zwrotna
kolba stożkowa 100 mL
zestaw do sączenia pod zmniejszonym ciśnieniem z lejkiem Büchnera
papierki wskaźnikowe pH uniwersalne
cylinder 100 mL
zlewka 100 mL
szalka Pettriego

W kolbie kulistej (250 mL), zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, umieścić 5 g kwasu *p*-aminobenzoesowego, 33 mL absolutnego etanolu i 3 mL oleum. Ogrzewać pod chłodnicą zwrotną przez 4 godz. Następnie, oddestylować nadmiar alkoholu pod zmniejszonym ciśnieniem.

Uwaga! Jeśli zaczniesz pojawiać się w kolbie osad, zdjąć kolbę z wyparki i ochłodzić. Wytrącony osad przesączyć na lejku Büchnera i przenieść do kolby (100 mL) rozpuścić w 10 mL wody, dodać 0.1 g węgla aktywnego i ogrzewać pod chłodnicą zwrotną przez ok. 10 minut.

Mieszaninę przesączyć przez lejek Büchnera z podkładką z ziemi okrzemkowej (Celit).

Otrzymany klarowny przesącz jest alkalizowany do pH 10 za pomocą 5% NH₄OH (kontrola wobec papierka wskaźnikowego).

Wytrącony osad przesączyć na lejku Büchnera, przemyć zimną wodą (5 mL).

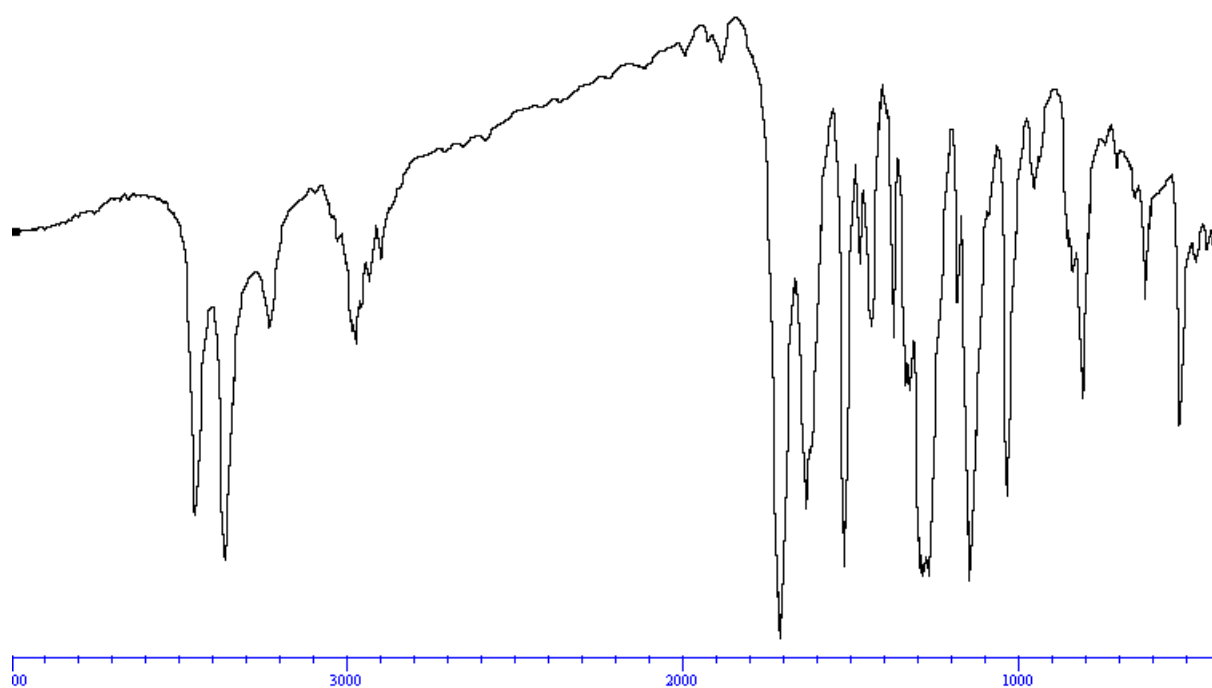
Rekrytalizować z etanolu. Otrzymane kryształki suszyć w temp. pokojowej. Wydajność reakcji to ok. 5 g, temp. top. produktu 92 °C.

Chromatografia cienkowarstwowa (TLC)

Na płytkę SiO₂ nanieść substraty oraz otrzymaną benzokainę. Płytkę wstawić do fazy nośnej: **chlorek metylenu : metanol (2:2).**

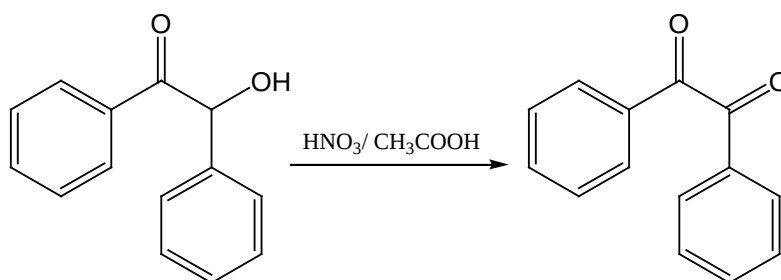
Po wysuszeniu rezultat odczytać pod lampą UV, a następnie płytkę wywołać w komorze jodowej.

Benzokaina – widmo IR



II etapowa synteza FENYTOINY

I ETAP DIBENZOIL



Odczynniki:

Benzoina	4 g
Bezw. Kwas octowy	20 mL
Stęż. Kwas azotowy	10 mL
Etanol	10 mL
Papierek wskaźnikowy	
CH_2Cl_2	

Aparatura i szkło

Kolba kulista 100 mL
Krystalizator
Kuchenska
mieszadło
Czasza grzejna
Rurka do odprowadzania gazów
Zlewka 200 mL (wysoka)
Zestaw do sączenia z lejkiem Büchnera
Szalka Petriego

Pod wyciągiem, w kolbie kulistej o poj. 100 mL umieścić 4 g benzoiny i 20 mL bezwodnego kwasu octowego oraz 10 mL stężonego kwasu azotowego. Ogrzewać mieszaninę pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę.

Przebieg reakcji sprawdzaj na TLC (faza nośna: chlorek metylenu).

Po całkowitym przereagowaniu substratu, ochłodzić mieszninę i wylać ją do zlewki o poj 200 mL z 40 g lodu i 20 mL zimnej wody. Całość mieszać, aż olej całkowicie zastygnie, tworząc osad. Surowy dibenzoil odsączyć na lejku Buchnera i przemyć starannie zimną wodą tak, aby odmyć kwas. Wyciek sprawdzić papierkiem wskaźnikowym.

Krystalizacja produktu z etanolu (ok. 10 mL).

Obliczyć wydajność i zbadać temperaturę topnienia (lit. 94 – 96 °C).

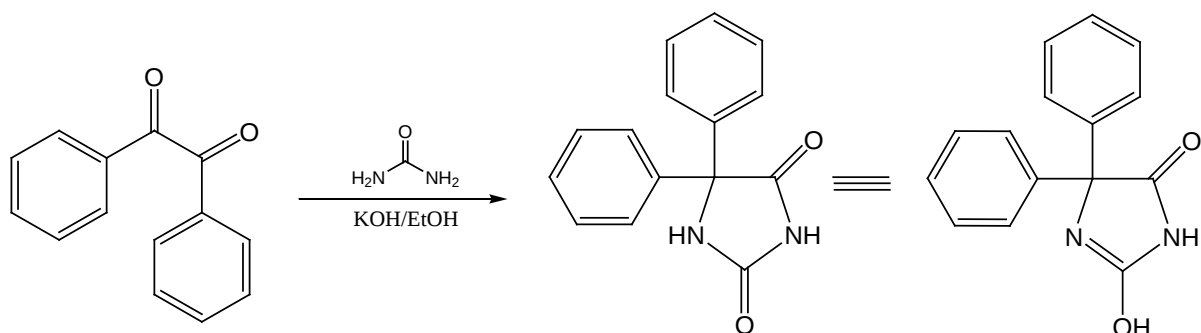
Chromatografia cienkowarstwowa (TLC)

Na płytkę SiO_2 nanieść substrat oraz otrzymany produkt. Poczekać kilka minut aż kwas wyschnie na płytce.

Płytkę wstawić do kuwety z fazą nośną: chlorek metylenu (10 mL).

Po wysuszeniu rezultat odczytać pod lampą UV i zakreślić sygnały ołówkiem, a następnie płytkę wywołać w komorze jodowej.

II ETAP 5,5-DIFENYLOIMADAZOLIDYNO-2,4-DION (FENYTOINA)



Odczynniki:

Dibenzoil	2 g
Mocznik	0.96 g
95 % etanol	50 mL + 16 mL
KOH	
CH ₂ Cl ₂	10 mL

Aparatura i szkło:

Kolba kulista 100 mL
Chłodnica zwrotna
Zestaw do sączenia z lejkiem Büchnera
Zlewka 400 mL
Cylinder 100 mL
Cylinder 50 mL
Krystalizator na 500 mL
Zlewka 50 mL

W kolbie o poj. 100 mL umieścić 2.0 g dibenzoilu, 0.96 g mocznika i wlać 50 mL 95% etanolu. Całość mieszać aż do rozpuszczenia substratów. Następnie do mieszaniny dodać 6 mL 9.4 M roztworu KOH i ogrzewać pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny. Zrób TLC z CH₂Cl₂ jako fazą rozwijającą.

Przy obróbce pracuj w rękawiczkach!

Jeśli substrat przereagował całkowicie usuń na lejku Buchnera osad, a otrzymany roztwór przelej do zlewki (400 mL) i dodaj wodę z lodem (50 g lodu i 50 mL wody). Zlewkę włóż do krystalizatora z wodą i lodem i do mieszaniny reakcyjnej wprowadź kroplami 10% HCl, aż pH roztworu osiągnie 4-5 pH. Lodową mieszaninę przesącz przez lejek Buchnera.

Otrzymany surowy produkt krystalizować z mieszaniny wody i etanolu (2:8).

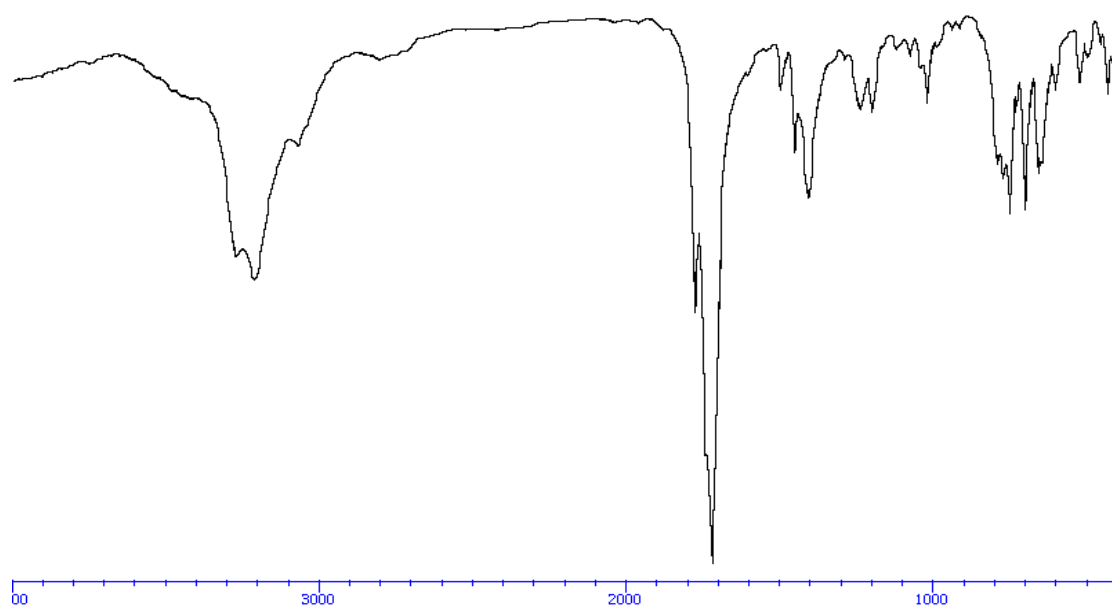
Zbadaj temperaturę topnienia otrzymanych kryształów (lit. Temp. top. 293-294 °C).

Chromatografia cienkowarstwowa (TLC)

Na płytkę SiO₂ nanieść substrat oraz otrzymany produkt. Płytkę wstawić do kuwety z fazą nośną: chlorek metylenu (10 mL).

Po wysuszeniu rezultat odczytać pod lampą UV i zakreślić sygnały ołówkiem, a następnie płytkę wywołać w komorze jodowej.

Widmo IR – fenytoiny



HPLC

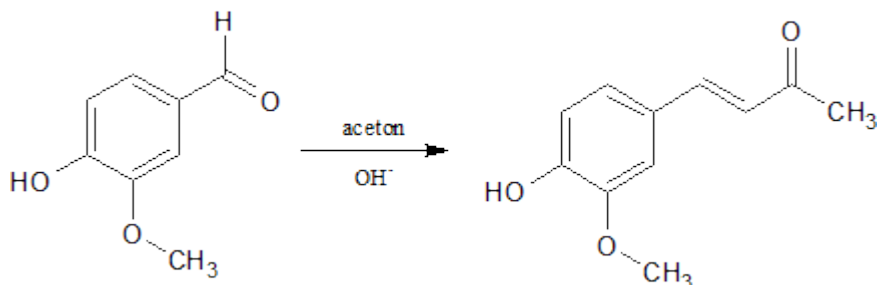
High Performance Liquid Chromatography – wysokosprawna chromatografia cieczowa

1. Włącz poszczególne moduły HPLC (przyciski z przodu obudowy), następnie uruchom komputer.
2. Kliknij dwukrotnie na ikonie GALAXIE, wybór potwierdź OK.
3. Na dole ekranu kliknij SYSTEMS, zaznacz pole PROSTAR.
4. W polu ze schematem aparatu włącz lampę deuterową - kliknij D2 , i czekaj aż pojawi się zielone pole.
5. W tym samym polu uruchom - VIS. Poczekaj aż aparatura będzie gotowa do pracy - zielone pole na METHOD READY.
6. Jeśli metoda wykorzystywana przy danej analizie jest już zapisana w systemie, to przejdź do wyznaczenia tła pomiaru. Jeśli metody nie ma w systemie to trzeba ją ustawić.
7. Ustawianie metody:
 - a) Klikaj w kolejności na FILE - NEW - NEW METHOD. Wybierz system PROSTAR, kliknij NEXT. Wpisz nazwę dla metody i kliknij NEXT.
 - b) Na dole ekranu po lewej stronie kliknij na CONTROL.
 - c) W głównym polu - pasek po lewej, jego górna część - kliknij na pole pompa 218.
 - d) Wybierz A i B - używane w analizie rozpuszczalniki - zgodnie z tym jak podłączone są butelki.
 - e) W zakładce wybierz MISCELLANEOUS i następnie zaznacz START MODE - INJECT TRIGGER ON PUMP A. Pozostałe opcje pozostaw tak jak jest.
 - f) W tabelce poniżej wybierz odpowiedni procent fazy nośnej oraz czas jej użycia. Dodając kolejne linie klikaj na "+". Zaznacz w jakim czasie ma dojść do zmiany stężenia faz. Na końcu powrót do warunków początkowych analizy. Klikając na "-" możesz cofnąć wybór.
 - g) W głównym polu - pasek po lewej, jego górna część - kliknij na pole 325 i wybierz długość fali detektora podczas analizy.
 - h) Metoda jest gotowa do użycia, klikaj więc w kolejności na FILE - SAVE - SAVE METHOD.
 - i) Kliknij na dole ekranu na zakładkę SYSTEM.
8. Przejdź do wyznaczenia tła pomiaru i wymycia kolumny. Na górze ekranu kliknij na ACQUISITIONS, następnie na MONITORING BASELINE i wybierz stosowaną metodę. **Poczekaj!** aż pojawi się komunikat RUNNING na schemacie aparatury.
9. Poczekaj aż kolumna zostanie wymyta - ok. 10 - 15 min (aż linia podstawowa będzie równa - wyzerowana).
10. Gdy linia podstawowa jest płaska możemy przerwać przemywanie, kliknij na STOP (górny lewy róg głównego pola) i następnie OK.
11. Na górnym pasku ekranu kliknij ikonę QUICK START. Wybierz nazwę systemu PROSTAR i wybierz używaną przez Ciebie metodę - kliknij OK.
12. Nazwij plik. Jeśli chcesz to możesz zmienić czas pomiaru (ACQUISITION TIME).

13. Kliknij na START. Poczekaj aż aparatura będzie gotowa do pracy - na schemacie pojawi się informacja że czeka na nastrzyk.
14. ZAWÓR INIEKCYJNY znajduje się w górnej prawej części aparatu, umieść go w pozycji LOAD (jeśli już nie znajduje się w tej pozycji). Wykonaj nastrzyk wprowadzając do pętli maksymalnie 20 μ L analizy (strzykawkę umieszczając w zaworze - "do oporu"). Przekręć zawór do pozycji INJECT. Gdy na ekranie zacznie pojawiać się wykres, przekręć zawór do pozycji LOAD i wyjmij strzykawkę (przemij ją wodą destylowaną i metanolem).
15. Obserwuj ekran monitora i czekaj na wynik. W głównym polu - na górze - pojawiają się wskazania detektora. Po lewej stronie kliknij na ikonę pompy 210. W polu na dole ekranu pokazany jest skład procentowy fazy w danym momencie analizy. Na małym wykresie po prawej stronie, pokazana jest planowana zmiana stężenia fazy.
16. Po zakończonej analizie gdy uzyskasz już wynik (możesz zatrzymać proces wcześniej przyciskiem STOP) przejdź do wydrukowania chromatogramu. W tym celu klikaj w kolejności FILE - OPEN CHROMATOGRAM - wybierz KATALOG danego miesiąca - wybierz nazywany przez Ciebie PLIK. Następnie klikaj na FILE - PRINT, chromatogram zostanie wydrukowany.
17. Przejdź do mycia układu, w tym celu uruchom metodę MYCIE.
18. Po zakończeniu mycia, korzystając z pola systemu (schemat aparatury) wyłącz detektor UV-VIS oraz lampę D2.
19. Zamknij program GALAXIE. Wyłącz komputer. Poszczególne moduły wyłącz przyciskami na przedniej obudowie aparatu.
20. Wyłącz zasilacz.

II etapowa synteza ZINGERONU

I ETAP Kondensacja waniliny z acetonem 4-(4'-hydroksy-3'-metoksyfenyl)-3-buten-2-on



Odczynniki:

wanilina	0,5 g
aceton	3 mL
aq NaOH	1 mL (20%)
HCl	5 mL (3 M)
etanol	3 mL
woda	2 mL

Aparatura i szkło:

kolba kulista 25 mL
korek
zestaw do sączenia z
lejkem Büchnera

W kolbie kulistej o poj. 25 mL umieść 0,5 g waniliny oraz 3 mL acetonu. Mieszaj do rozpuszczenia ciała stałego. Następnie dodaj 1 mL roztworu wodorotlenku sodu. Zamknij kolbę korkiem i energicznie nią wstrząsaj aż pojawi się osad (biały i jasno-żółty). Mieszaninę pozostaw w temperaturze pokojowej na tydzień. Osad stopniowo ciemnieje a roztwór nad nim nabiera czerwonego koloru.

Po tym czasie otwórz kolbę i dodaj 10 mL kwasu solnego. Wstrząsaj kolbę aż obecny w niej osad rozpuści się i dojdzie do strącenia nowego osadu o żółtej barwie. Osad odsącz wykorzystując zestaw do sączenia z lejkiem Büchnera, przemyj kolbę i osad małą ilością wody. Produkt wysusz na powietrzu.

Surowy produkt można przekrystalizować- rozpuść go w gorącym etanolu i dodaj prawie taką samą objętość gorącej wody, mieszaninę ostudź. Temperatura topnienia po rekrystalizacji wynosi 127-128,5°C.

Produkt zważ i pobierz próbkę do wykonania widma UV.

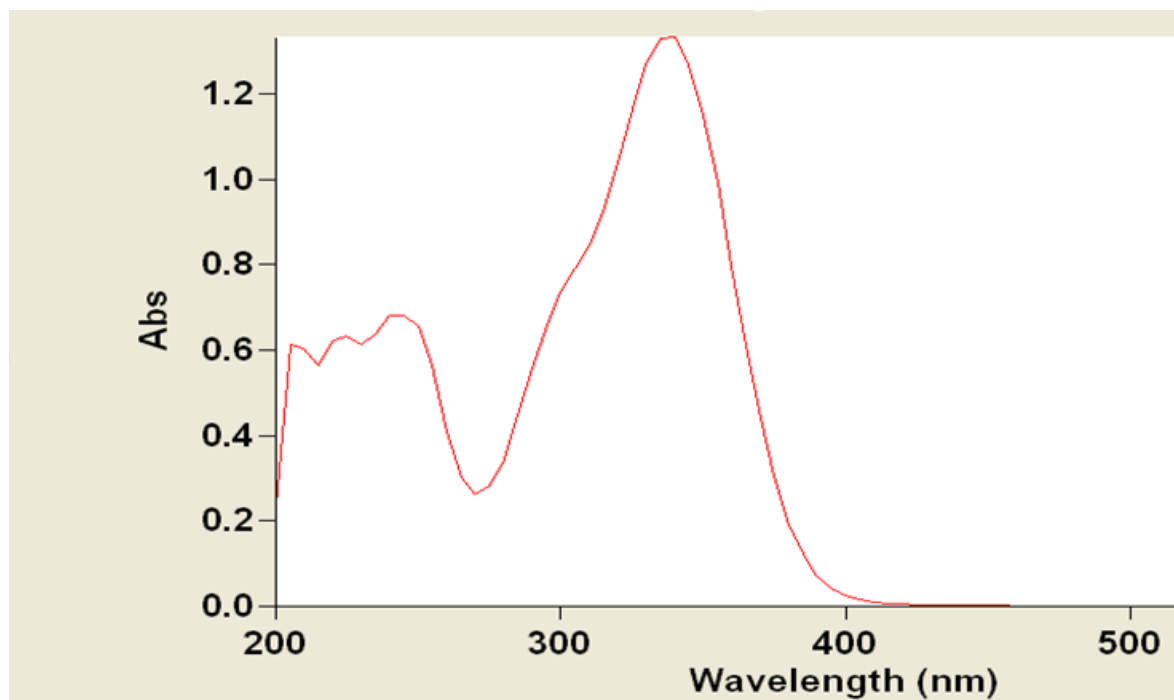
Oblicz wydajność i sprawdź temperaturę topnienia (surowy produkt, lit. 124-127°C).

Chromatografia cienkowarstwowa (TLC)

Na płytkę SiO_2 nanieś substrat oraz otrzymany produkt. Poczekać chwilę aż płytka wyschnie. Wstaw płytkę do kuwety z fazą nośną: chlorek metylenu/ octan etylu jak 10:1 (11 ml).

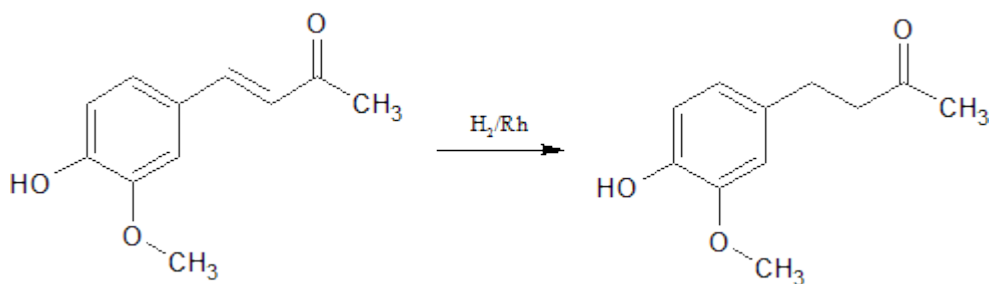
Po wysuszeniu rezultat odczytaj pod lampą UV i zakresł sygnał ołówkiem, a następnie podgrzej płytkę TLC na płycie grzewczej.

Widmo UV :



II etapowa synteza ZINGERONU

II ETAP Uwodornienie do Zingeronu



Odczynniki:

4-(4'-hydroksy-3'-metoksyfenyl)-3-buten-2-on	0,5 g
wodór	
rod 0.5% na aluminium	50 mg
metanol	8 mL
ziemia krzemkowa	

Aparatura i szkło:

kolbka 25 mL
korek
zestaw do uwodornienia
zestaw do sączenia z
lejkem Büchnera
mieszadło magnetyczne

W kolbie umieść 0,5 g substratu, 50 mg katalizatora, 8 mL metanolu oraz mieszadło magnetyczne. **UWAGA - wszystkie czynności związane z pracą z wodorem wykonuj w obecności ASYSTENTA.** Nabierz wodór do balonika i ostrożnie przepłucz nim kolbkę reakcyjną- przez 1-2 min. Połącz kolbkę z przygotowanym zestawem do uwodornienia. Ponownie nabierz wodór do balonika i podłącz do przygotowanego zestawu. Zanotuj początkową objętość wodoru, uruchom mieszadło i otwórz przepływ gazu do kolbki reakcyjnej.

W trakcie reakcji objętość wodoru zmniejsza się. Obserwuj kiedy dojdzie do zatrzymania lub znacznego spowolnienia tempa przepływu wodoru. Zanotuj zużytą objętość gazu.

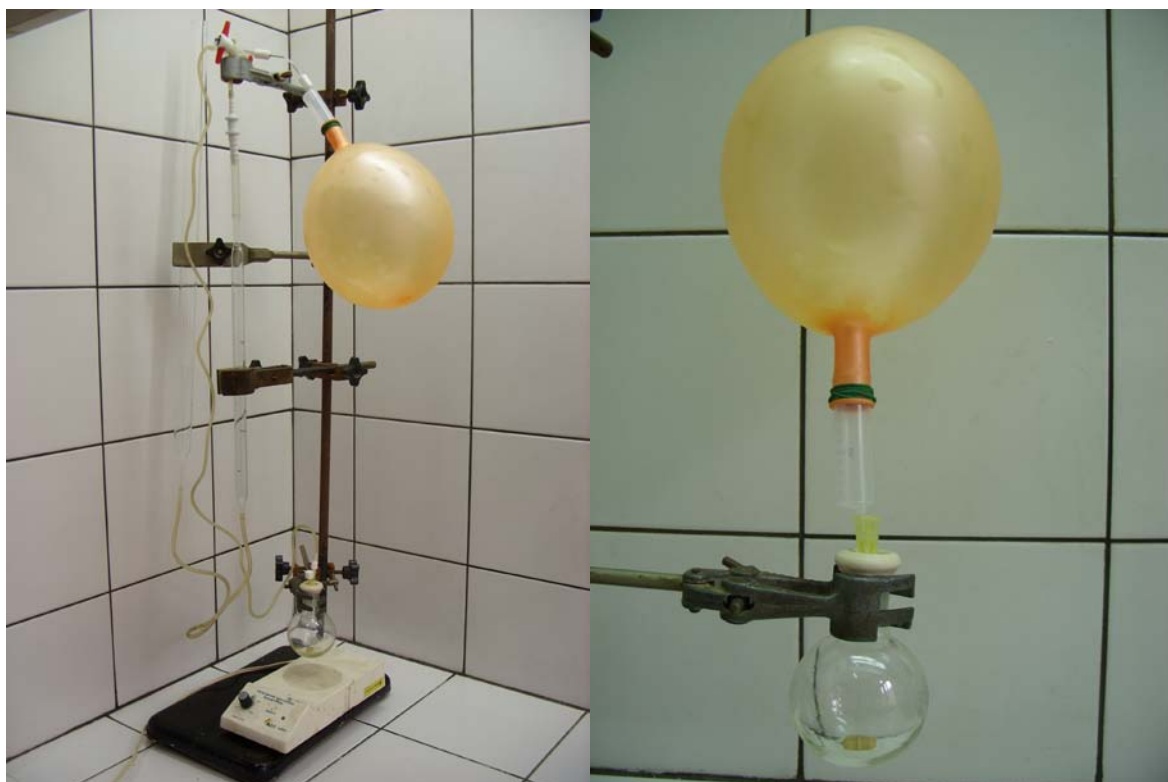
Zamknij dopływ wodoru. Mieszaninę reakcyjną przesącz wykorzystując zestaw do sączenia z lejkiem Büchnera. W lejku umieść niewielką ilość ziemi krzemkowej, użyj kilku mililitrów metanolu żeby zwilżyć wypełnienie lejka i przepłukać kolbę. Przesącz odparuj, a otrzymany produkt zważ i przygotuj próbkę do wykonania widma UV.

Oblicz ilość zużytego wodoru i wydajność reakcji. Sporządź widmo UV otrzymanego produktu.

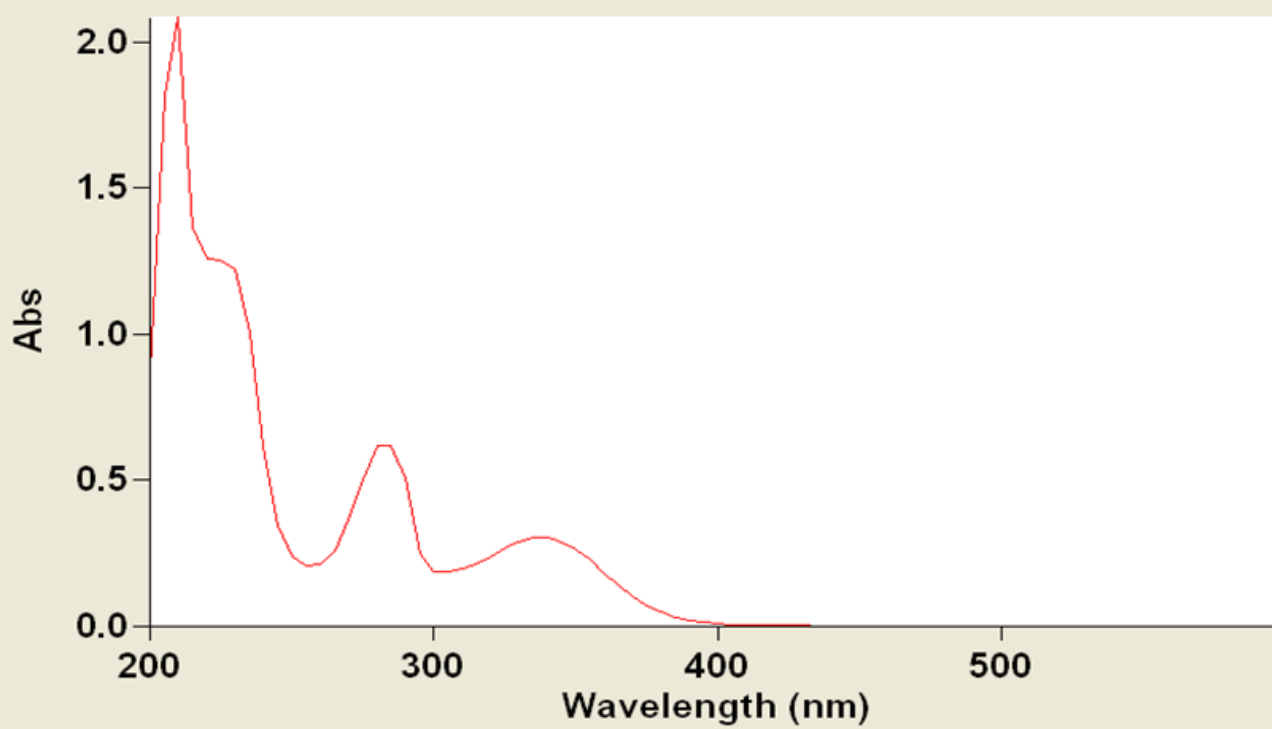
Chromatografia cienkowarstwowa (TLC)

Na płytkę SiO_2 nanieś substrat oraz otrzymany produkt. Poczekać chwilę aż płytka wyschnie. Wstaw płytkę do kuwety z fazą nośną: chlorek metylenu/ octan etylu jak 10:1 (11 ml). Po wysuszeniu rezultat odczytaj pod lampą UV i zakresł sygnał ołówkiem, a następnie podgrzej płytkę TLC na płycie grzewczej.

Przykładowy zestaw do uwodornienia:

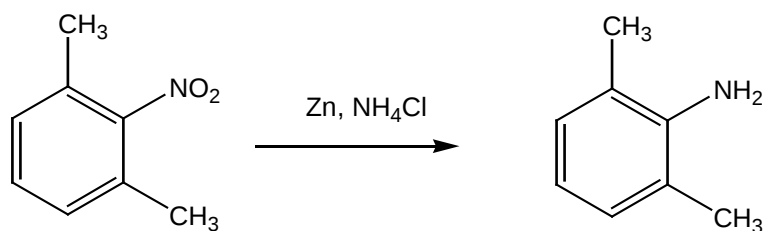


Widmo UV :



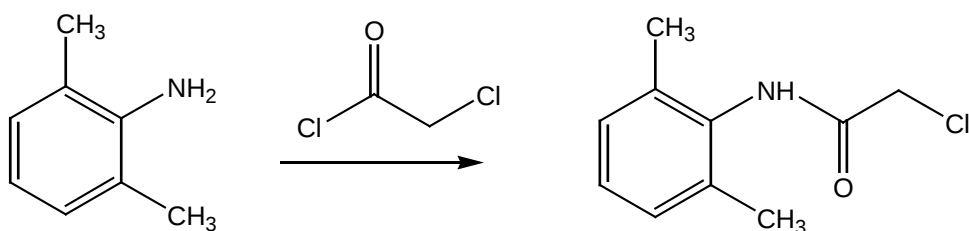
II etapowa synteza LIDOKAINY

A. 2,6-Dimetyloanilina



W 100 ml wody rozpuścić 1,57 g NH_4Cl (29,4 mmoli) dodać 6 g pyłu cynkowego (91,8 mmola) oraz 2 ml (2,22 g, 14,7 mmoli) 2-nitro-*m*-ksylenu. Ogrzewać pod chłodnicą zwr. do wrzenia przez 2 godz, lub do zaniku substratu (TLC, CH_2Cl_2 – EtOAc 7:3). Ochłodzić, odsączyć osad cynku, przesączyć zalkalizować 30% KOH do odczynu silnie alkalicznego i ekstrahować 3x20 ml eteru etylowego. Połączone ekstrakty odparować do żółtobrazowego oleju (2,6-dimetyloanilina, użyć w dalszej części bez oczyszczania)

I Etap – SYNTEZA α -CHLORO-2,6-DIMETYLOACETANILIDU



Odczynniki:

2,6-dimetyloanilina	0.5 g
Lodowaty CH_3COOH	3.6 mL
Chlorek chloroacetylu	0.37 mL
Octan sodu	0.75 g
Toluen	4.5 mL
Dietyloamina	0.42 mL

Sprzęt i szkło:

Kolba stożkowa 50 mL
Kolba stożkowa 25 mL
krystalizator
zestaw do sączenia pod zmniejszonym ciśnieniem z lejkiem Büchnera
papierki wskaźnikowe pH uniwersalne
cylinder 25 mL
szalka Pettriego

UWAGA! Eksperyment przeprowadzać pod wyciągiem!

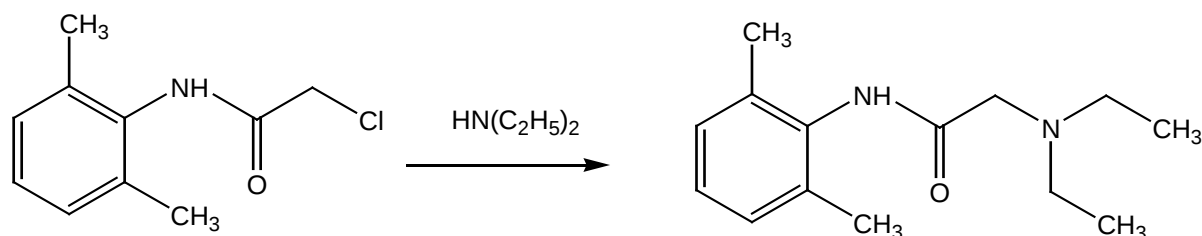
Rozpuścić dimetyloanilinę z części A w 20 ml kwasu octowego i dodać 2 ml (2,84 g, 0,0245 mola) chlorku chloroacetylu (OSTROŻNIE – żrący i łzawiący, operacje z tym związkiem wykonywać pod wyciągiem). Mieszaninę ogrzać do 50°C i dodać roztwór octanu sodu (4 g,

0,049 mola) w 80 ml wody. Roztwór oziębic w lodzie, odsączyć osad, przemyć wodą do zaniku zapachu kwasu octowego, wysuszyć pod zm. ciśnieniem, lub na powietrzu na szalce Petriego przez minimum 24 godz., a następnie przenieść do wytarowanej fiołki, zważyć i obliczyć wydajność procesu, t. t. czystego produktu 145-146 °C.

Chromatografia cienkowarstwowa (TLC)

Na płytkę SiO₂ nanieść substrat oraz produkt. Płytkę wstawić do fazy nośnej: chlorek metylenu : metanol (8:2). Po wysuszeniu rezultat odczytać pod lampą UV, a następnie płytkę wywołać w komorze jodowej.

II Etap – SYNTEZA α -DIETYLOAMINO-2,6-DIMETYLOACETANILIDU (LIDOKAINY).



Odczynniki:

Toluen	4.5 mL
Dietyloamina	0.42 mL
Eter dietylowy	20 mL

Sprzęt i szkło:

kolba okrągłodenna 10 mL
chłodnica zwrotna
zestaw do sączenia pod zmniejszonym ciśnieniem z lejkiem Büchnera
papierki wskaźnikowe pH uniwersalne
cylinder 25 mL
szalka Petriego
kolba stożkowa 125 mL
Rozdzielacz 50 mL
Szkłany lejek

Cały sprzęt jak i odczynniki muszą być suche!

Kryształy otrzymanego α -chloro-2,6-dimetyloacetanilidu (o znanej masie) rozpuścić w toluenie (45 ml, w razie potrzeby ogrzać). Na każdy gram dodać 1,55 ml (1,1 g, 15,04 mmola, 3 równoważniki) dietyloaminy. Roztwór ogrzewać do wrzenia pod chłodnicą zwrotną 90 min. Ochłodzić, przemyć 2x 30 ml wody i roztwór toluenowy ekstrahować 3x 25 ml HCl (rozc. 1:5). Kwaśne ekstrakty połączyć, zalkalizować 30% KOH (ok. 30ml) do odczynu silnie zasadowego. Ochłodzić w lodzie, wydzielają się ciemnożółte kryształy surowej lidokainy. Odsączyć, a fazę wodną ekstrahować 2x40 ml heksanu. Ekstrakty i kryształy połączyć,

wysuszyć nad bezw. K_2CO_3 , odsączyć węglan, dodać węgla aktywnego, ogrzać pod chłodnicą zwrotną do wrzenia i przesączyć na gorąco. Zatężyć na wyparce do ok 10 ml i ochłodzić w lodzie. Odsączyć lidokainę (bezbarwne igły, t. top. 68-69°C).

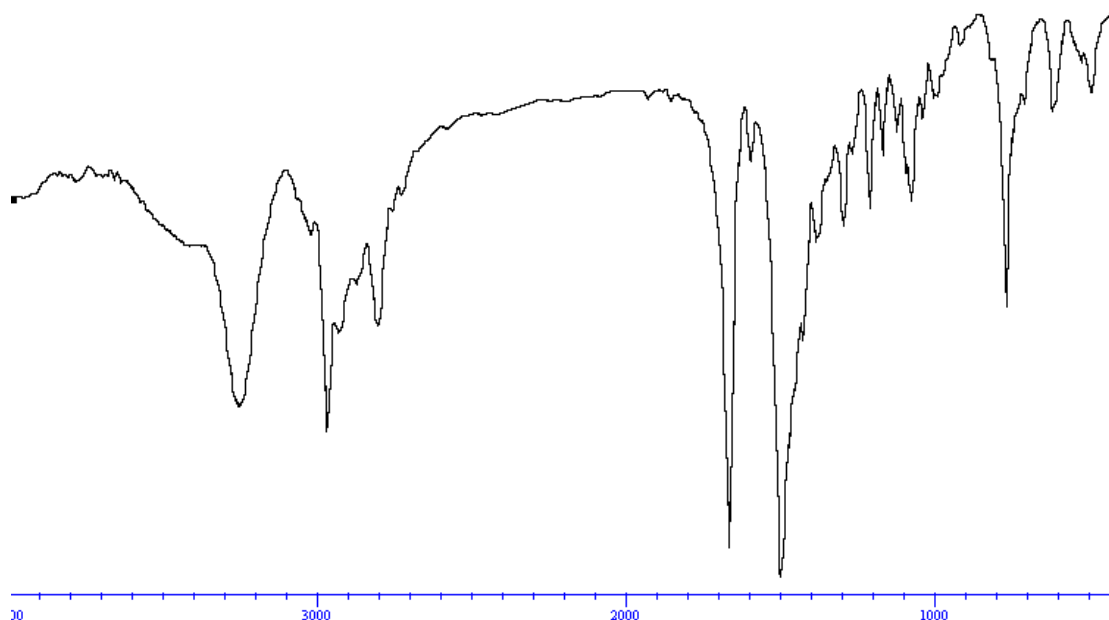
Wolną zasadę można przeprowadzić w wodorosiarczanie: Rozpuścić w eterze etylowym (10 ml na 1 g) i na każdy gram lidokainy dodać 2 ml etanolowego roztworu kwasu siarkowego (2,2 M, rozpuścić 1,1 ml stęż. kwasu w 8 ml etanolu i dopełnić do 10 ml). Wydziela się olej, który szybko krzepnie. Dodać równą objętość acetonu i odsączyć. Można przekrystalizować, rozpuszczając w równej wagowo ilości gorącej wody i dodając 20 objętości acetonu w jednej porcji. T. top. 210-212°C.

Chromatografia cienkowarstwowa (TLC)

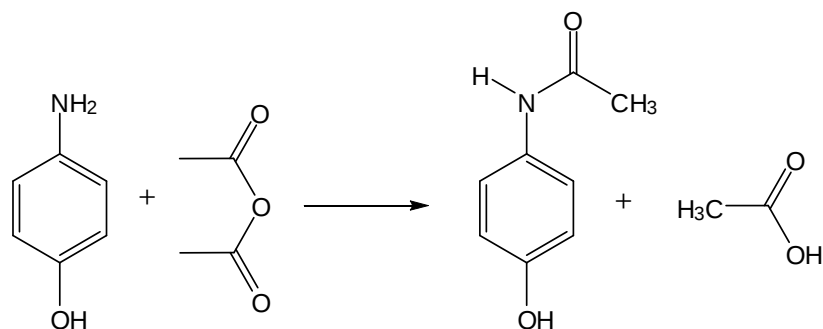
Na płytkę SiO_2 nanieść substrat oraz produkt. Płytkę wstawić do fazy nośnej:

chlorek metylenu : metanol (2:2). Po wysuszeniu rezultat odczytać pod lampą UV, a następnie płytkę wywołać w komorze jodowej.

Lidokaina – widmo IR



PARACETAMOL (ACETAMINOFEN)



Odczynniki:

p-aminofenol 5,5 g (0.05 mola)
bezwodnik octowy 6 mL (0.06 mola)
wzorzec – tabletki APAP[®] lub Paracetamol[®]

Aparatura i szkło:

kolba okrągłodenna 50 mL
chłodnica zwrotna
zestaw do sączenia pod zmniejszonym ciśnieniem z lejkiem Büchnera
zlewka 100 mL
bagietka
szalka Petriego

Pod dygestorium, przygotować zestaw do ogrzewania pod chłodnicą zwrotną.

p-Aminofenol (5.5 g) umieścić w kolbie okrągłodennej i wlać 15 mL wody destylowanej. Następnie ostrożnie wkropić 6 mL bezwodnika octowego. Otrzymaną mieszaninę ogrzewać przez 15 min (kamyczki wrzenne w kolbie!).

Podczas ogrzewania cały substrat ulega rozpuszczeniu i przereagowuje z bezwodnikiem octowym.

Po ochłodzeniu wytrącają się kryształy surowego paracetamolu. Jeśli osad nie pojawi się, to do roztworu należy dodać 1 mL wody i zamieszać pocierając bagietką o ścianki zlewki.

Otrzymany produkt przesączyć na lejku Büchnera i przemyć 3 razy zimną wodą.

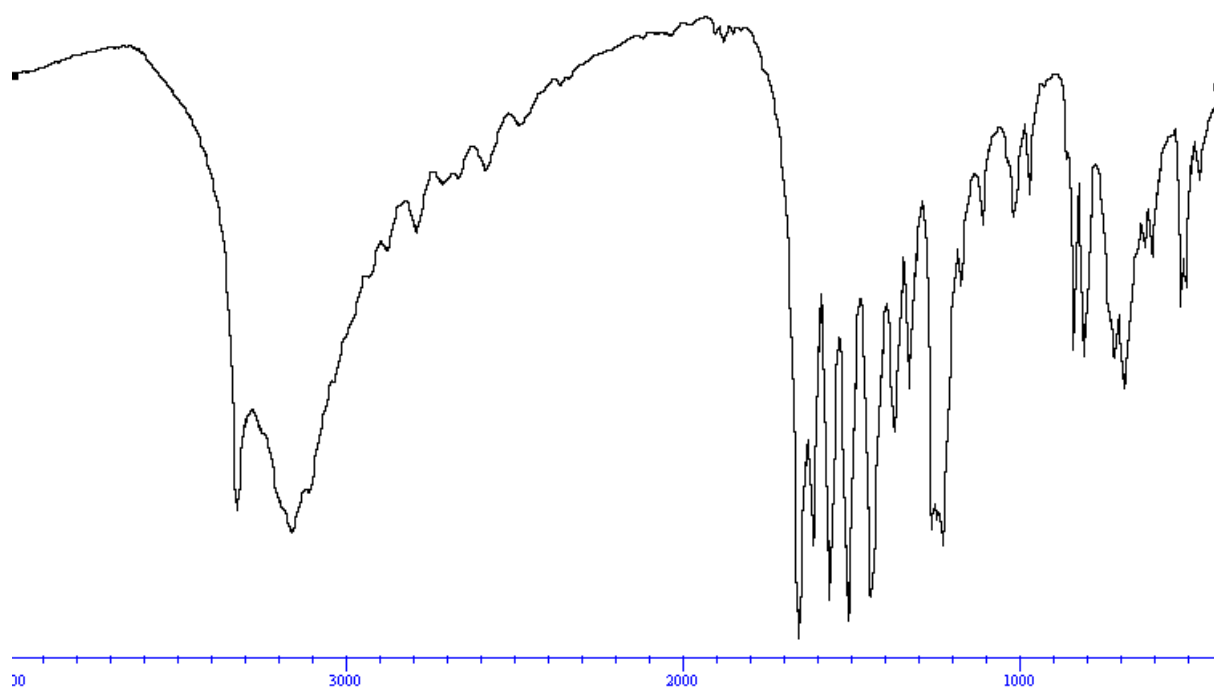
Surowy produkt należy przekrystalizować z 20 mL wody (ogrzewać pod chłodnicą zwrotną), odsączyć i wysuszyć na powietrzu. Wydajność procesu ok. 78%, t. top. czystego paracetamolu 169 °C.

Chromatografia cienkowarstwowa (TLC)

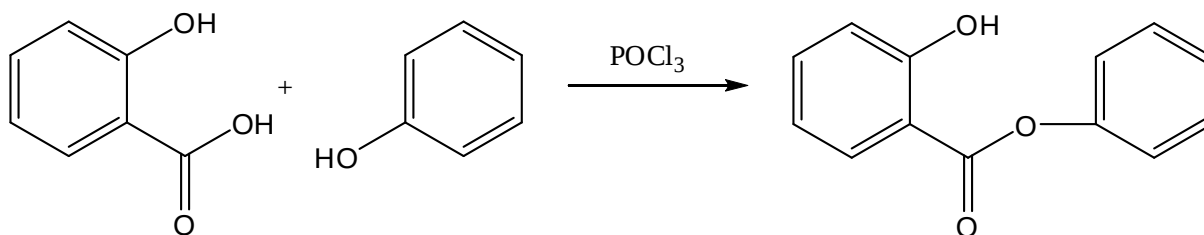
Na płytkę SiO₂ nanieść substrat, otrzymany produkt oraz wyizolowany z tabletki acetaminofenon. Płytkę wstawić do fazy nośnej: **chlorek metylenu : metanol** (2:2).

Po wysuszeniu rezultat odczytać pod lampą UV, a następnie płytkę wywołać w komorze jodowej.

Paracetamol – widmo IR



ESTER FENYLOWY KWASU SALICYLOWEGO SALICYLAN FENYLU (SALOL)



Odczynniki:

Fenol	6.0 g	(mol)
Kwas salicylowy	8.5 g	(mol)
Tlenochlorek fosforu	3.5 g	(mol)
3% roztwór NaOH	30 mL	

Aparatura i szkło:

kolba trójszyjna okrągłodenna 250 mL
chłodnica zwrotna
rurką do odprowadzania gazów z lejkiem
termometr
wkręplacz
zestaw do sączenia pod zmniejszonym ciśnieniem z lejkiem Büchnera
zlewka 250 mL
parownica z tłoczkiem
szalka Pettriego
kolba okrągłodenna 50 mL

Zmontować zestaw z kolbą trójszyjną zaopatrzoną w termometr, wkręplacz oraz chłodnicę z rurką do odprowadzania gazów, zakończoną lejkiem zanurzonym w zlewce z wodą w celu zaabsorbowania wydzielającego się chlorowodoru.

Do kolby wprowadzić fenol (6.0 g) oraz kwas salicylowy (8.5 g). Mieszaninę ogrzewać w temperaturze 130 °C na czaszy grzejnej do całkowitego stopienia substratów. Następnie powoli i ostrożnie wkropić POCl₃. W czasie tej reakcji wydziela się HCl, który powinien absorbować się w wodzie.

Po ustaniu wydzielania się HCl, mieszaninę reakcyjną ochładza się do ok. 60 °C i zlewa się klarowną żółto zabarwioną frakcją cieczy do parownicy zawierającej 50 mL zimnej wody (w kolbie musi pozostać fioletowa gęsta oleista ciecz). Produkt krzepnie na różową masę. Aby usunąć zabarwienie, rozciera się powstałą masę z 15 mL 3% NaOH i odsącza na lejku Büchnera. Tak otrzymany osad przemywa się 10 mL zimnej wody. I suszy w temp. pokojowej.

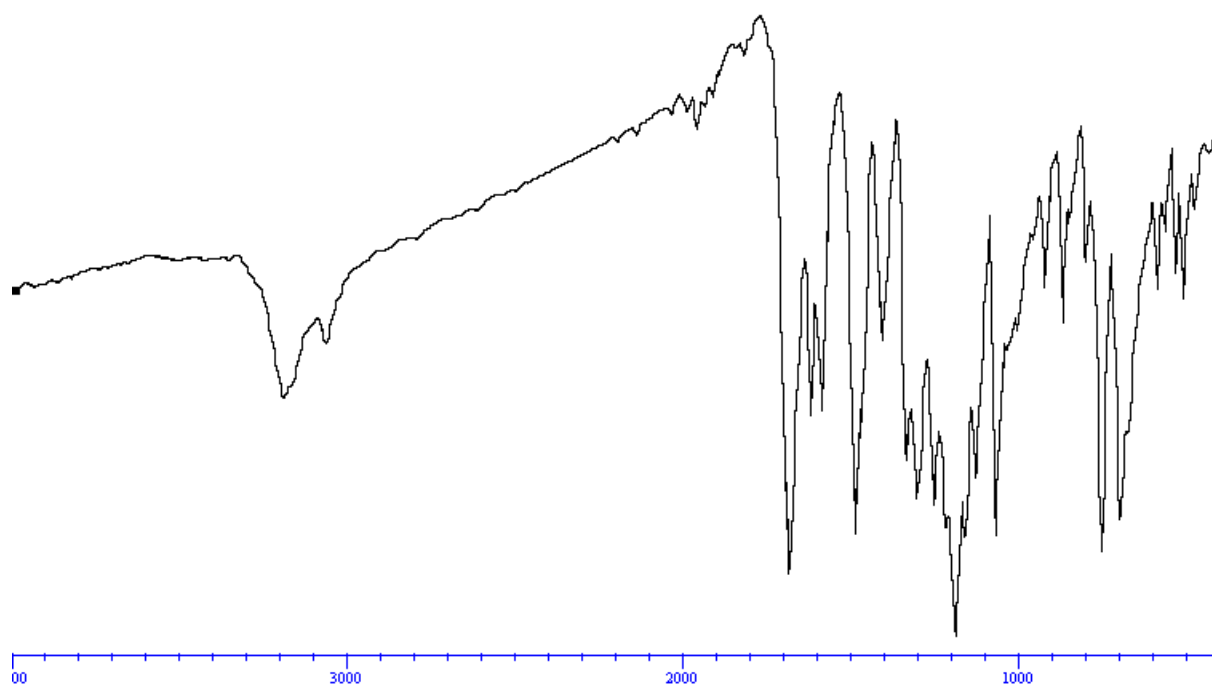
Surowy salol, krystalizuje się z 95% EtOH. Po rozpuszczeniu, należy wstrząsać aż do zakrzepnięcia. Sączyć na lejku Büchnera i przemyć kryształami 10 mL zimnego etanolu. Suszyć w temp. pokojowej. Otrzymuje się salol o temp. top. 42-43 °C z wydajnością ok. 10 g (%)

Chromatografia cienkowarstwowa (TLC)

Na płytkę SiO₂ nanieść substraty oraz otrzymany produkt salol. Płytkę wstawić do fazy nośnej: **chlorek metylenu : metanol (2:2)**.

Po wysuszeniu rezultat odczytać pod lampą UV, a następnie płytkę wywołać w komorze jodowej.

Salol – widmo IR

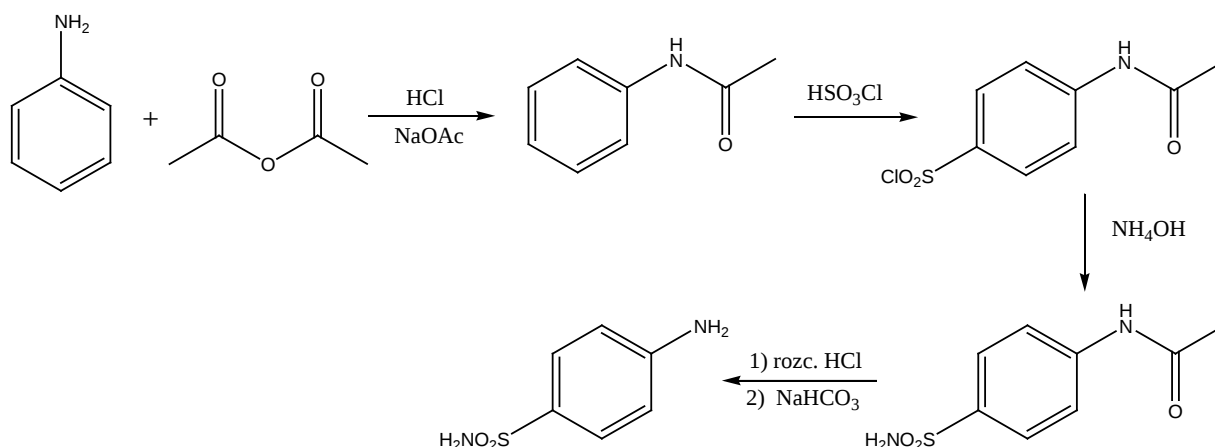


SPEKTROFOTOMETR UV-VIS

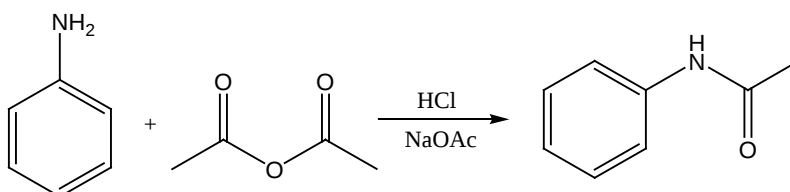
1. Podłącz wtyczkę do gniazdka i włącz listwę bezpieczeństwa. Teraz możesz uruchomić komputer. Spektrofotometr uruchamia się automatycznie, razem z komputerem. Podczas startu komputera aparatura rozgrzewa się - poczekaj aż ucichną sygnały dźwiękowe.
2. Dobierz dwie takie same kuwety (wysokość, szerokość, grubość ścianek). W jednej z nich umieść sam rozpuszczalnik - w celu zerowania linii podstawowej. W drugiej kuwecie umieść odpowiednio przygotowaną (rozcieńczoną) próbkę - kuweta pomiarowa.
3. Kliknij 2x na folder - Cary WinUV. Następnie kliknij 2x na ikonę - SCAN, odczekaj aż umilkną sygnały dźwiękowe.
4. Na ekranie monitora pojawi się okno robocze. Kliknij pole SETUP po lewej stronie.
 - a) W nowym oknie, w zakładce CARY, możesz zmienić długość fali w pomiarach (zakres 800-200 nm).
 - b) Upewnij się że pole CYCLE MODE jest odhaczone.
 - c) W konfiguracji skanu wybierz pole SIMPLE i szybkość MEDIUM lub FAST.
 - d) Dla osi Y wybierz Abs - absorbancję, i odpowiedni zakres, np. 0-3.
 - e) Pole Beam mode ustaw- Dual Beam. Dla opcji wyświetlania wybierz - OVERLAY DATA
 - f) Przejdź do zakładki BASELINE i w polu CORRECTION zaznacz - BASELINE CORRECTION.
 - g) Aby potwierdzić wybór wszystkich opcji kliknij pole OK.
5. Po powrocie do głównego okna kliknij na pole BASELINE po lewej stronie ekranu.
6. Na ekranie pojawi się komunikat. Przesuń pokrywę komory pomiarowej i umieść w niej kuwetę z samym rozpuszczalnikiem (przezroczystymi ściankami zgodnie z przebiegiem wiązki światła).
7. Wyjmij kuwetę kalibracyjną i umieść w komorze pomiarowej kuwetę z próbką badanej substancji. Kliknij pole START na górze ekranu.
8. Otworzy się pole zapisu skanu i wyboru nazwy próbki. Nazwij plik swoim nazwiskiem i zapisz w folderze CHEMIA LEKÓW - DATA ĆWICZEŃ. Po kliknięciu pola SAVE, wybierz nr próbki i kliknij OK.
9. Aparat wykona analizę i wyświetli wynik pomiaru na ekranie. Sprawdź czy drukarka jest włączona i czy jest papier! Aby wydrukować wykres klikaj, FILE - PRINT - (zaznacz ilość stron) - OK.
10. Aby otworzyć (i wydrukować) dwa wykresy na jednym ekranie (kartce) otwórz plik z wykresem. Następnie kolejny plik przeciągnij na otwarte już okno programu i na górnym pasku wybierz opcje - SINGLE/MULTI GRAPH i AUTO ARRANGE GRAPHS.
11. Jeśli wykres jest poza skalą - rozcieńcz próbkę i powtórz analizę. Jeśli sygnały są za słabe - dobierz większe stężenie. Gdy zmieniasz długość fali, wykalibruj ponownie aparat na rozpuszczalniku.

12. Kuwetki przemywaj wodą i metanolem, powtórz pomiar dla wszystkich próbek. Gdy skończysz analizę, umyj kuwetki pomiarowe i wyłącz program (FILE - EXIT). Wyłącz komputer, drukarkę i listwę.

IV etapowa synteza SULFANILAMIDU



I ETAP ACETANILID



Odczynniki:

anilina	5.1 g (5 mL)
bezwodnik octowy	10.4 g (5 mL)
lodowaty kwas octowy	5.3 g (5 mL)
pył cynkowy	0.1 g

Aparatura i szkło

kolba kulista
cylinder miarowy 20 mL
krystalizator
zlewka 250 mL
zestaw do sączenia z lejkiem Büchnera

W kolbie kulistej umieścić wszystkie substraty i ogrzewać na łaźni wodnej przez 30 min. Następnie wylać cienkim strumieniem otrzymaną mieszaninę do zlewki zawierającej 150 mL lodu i wody. Wytrącony produkt odsączyć na lejku Büchnera, przemyć 10 mL zimnej wody. Rekrystalizować z wody i etanolu (80 mL:20 mL). Kryształy przesączyć i suszyć na powietrzu. Temp. top. czystego acetanilidu 113-114 °C.

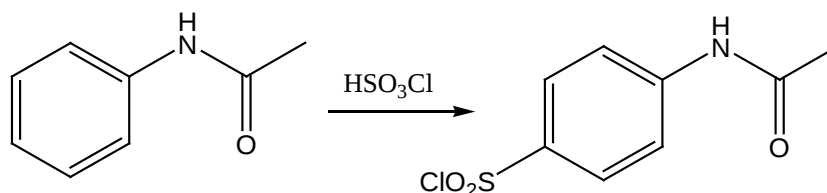
Chromatografia cienkowarstwowa (TLC)

Na płytkę SiO_2 nanieść substrat oraz otrzymany produkt. Poczekać kilka minut aż kwas wyschnie na płycie.

Płytkę wstawić do kuwety z fazą nośną: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9.5:0.5).

Po wysuszeniu rezultat odczytać pod lampą UV i zakreślić sygnały ołówkiem, a następnie płytkę wywołać w komorze jodowej.

II ETAP CHLOREK P-ACETAMIDOBENZENOSULFONYLU



Odczynniki:

acetanilid 2 g
kwas chlorosulfonowy 5 mL
 CaCl_2

Aparatura i szkło

dwuszyjna kolba kulista 25 mL
krystalizator
pipeta miarowa 10 mL
wkraplacz 10 mL (szlif 14)
rurka z chlorkiem wapnia
chłodnica zwrotna
mieszadło
rurka do odprowadzania gazów
zlewka 125 mL (wysoka)
zestaw do sączenia z lejkiem Büchnera
cylinder miarowy 20 mL
bagietka długa

OSTROŻNIE! PRACA POD WYCIĄGIEM I W RĘKAWICZKACH!

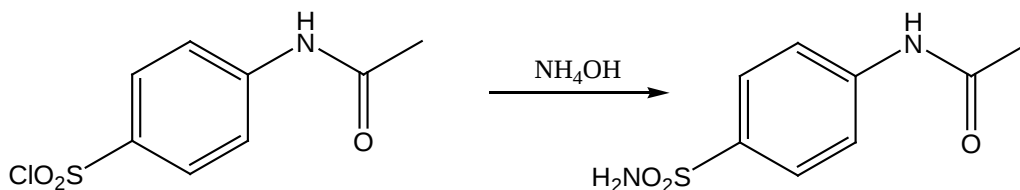
Pod wyciągiem, w dwuszyjnej kolbie kulistej o poj. 25 mL umieścić 2 g suchego (!) acetanilidu, a do wkraplacza wprowadzić 5 mL kwasu chlorosulfonowego (!) i zabezpieczyć rurką z CaCl_2 . Dodawać ostrożnie kroplami kwas od czasu do czasu wstrząsając kolbą, aby zapewnić dobre wymieszanie reagentów. Po zakończeniu dodawania, mieszaninę ogrzewać na łaźni wodnej, aż do całkowitego przereagowania acetanilidu. (ok. 30 min.). Następnie oleistą mieszaninę ochłodzić i **ostrożnie, pod wyciągiem (użyty do reakcji kwas chlorosulfonowy bardzo gwałtownie reaguje z wodą)**, wylać cienkim strumieniem na mieszaninę lodu z wodą (12 mL wody i 12 g lodu) w zlewce o poj 125 mL. Mieszać bagietką, aż do powstania zawiesiny. Otrzymany surowy produkt odsączyć na lejku Büchnera. Dodatkowo przemyć zimną wodą zlewkę i tym roztworem przemyć osad na lejku. Następnie całość jeszcze raz przemyć na lejku niewielką ilością zimnej wody. Temp. top 145-148 °C.

Chromatografia cienkowarstwowa (TLC)

Na płytkę SiO_2 nanieść substrat oraz otrzymany produkt. Płytkę wstawić do kuwety z fazą nośną: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9.5:0.5).

Po wysuszeniu rezultat odczytać pod lampą UV i zakreślić sygnały ołówkiem, a następnie płytkę wywołać w komorze jodowej.

II ETAP P-ACETAMIDOBENZENOSULFONOAMID



Odczynniki:

chlorek *p*-acetamidobenzenosulfonylu
stęż. NH_4OH
rozc. H_2SO_4

Aparatura i szkło:

kolba stożkowa 125 mL
cylinder 20 mL (plastikowy)
mieszadło
krystalizator na 200 mL
zestaw do sączenia z lejkiem Büchnera
kolbka 50 mL
chłodnica zwrotna
szalka Petriego

PRACA POD WYCIĄGIEM!

W 125 mL kolbie stożkowej umieścić surowy chlorek *p*-acetamidobenzeno-sulfonylu i dodać 9 mL stężonego NH_4OH i 9 mL wody. Ogrzewać mieszaninę na mieszadle, nie dopuszczając do wrzenia przez 15 min. Chlorek sulfonylu przekształca się w zawiesinę o konsystencji pasty. Otrzymaną mieszaninę ochłodzić w łaźni lodowej i ostrożnie wlać rozcieńczony kwas siarkowy. Mieszanina musi mieć odczyn kwaśny wobec papierka Kongo. Produkt odsączyć na lejku Büchnera i mocno odcisnąć.

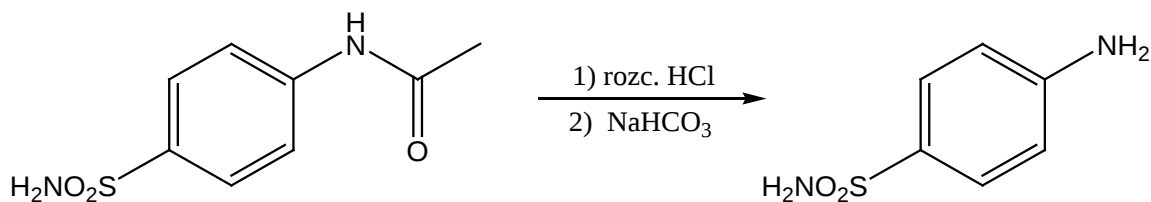
Rekrytalizować z niewielkiej ilości wody (5 mL). Otrzymany produkt można suszyć w temp. 100 °C. Temperatura topnienia 218 °C.

Chromatografia cienkowarstwowa (TLC)

Na płytkę SiO_2 nanieść substrat oraz otrzymany produkt. Płytkę wstawić do kuwety z fazą nośną: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (8:2).

Po wysuszeniu rezultat odczytać pod lampą UV i zakreślić sygnały ołówkiem, a następnie płytkę wywołać w komorze jodowej.

III ETAP P-AMINO BENZENOSULFONOAMID



Odczynniki:

surowy chlorek *p*-acetamidobenzenosulfoamidu
stęż. HCl 6 mL
NaHCO₃ 2 g

Aparatura i szkło:

Kolba okrągłodenna 100 mL
Cylinder 10 mL (plastikowy)
czasza grzejna
Zestaw do sączenia z lejkiem
Büchnera
Zlewka 50 mL
Kolbka 50 mL
Chłodnica zwrotna
Szalka Petriego

Chlorek *p*-acetamidobenzenosulfoamidu przenieść do kolby o poj. 100 mL i dodać 3 mL stężonego kwasu solnego i 6 mL wody. Ogrzewać delikatnie pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia przez 30 min, aż do całkowitego rozpuszczenia osadu.

Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej nie powinien wydzielać się osad!

Jeśli się wydziela, należy mieszaninę nadal ogrzewać przez ok. 20 minut (roztwór przybiera jasnobeżowy kolor).

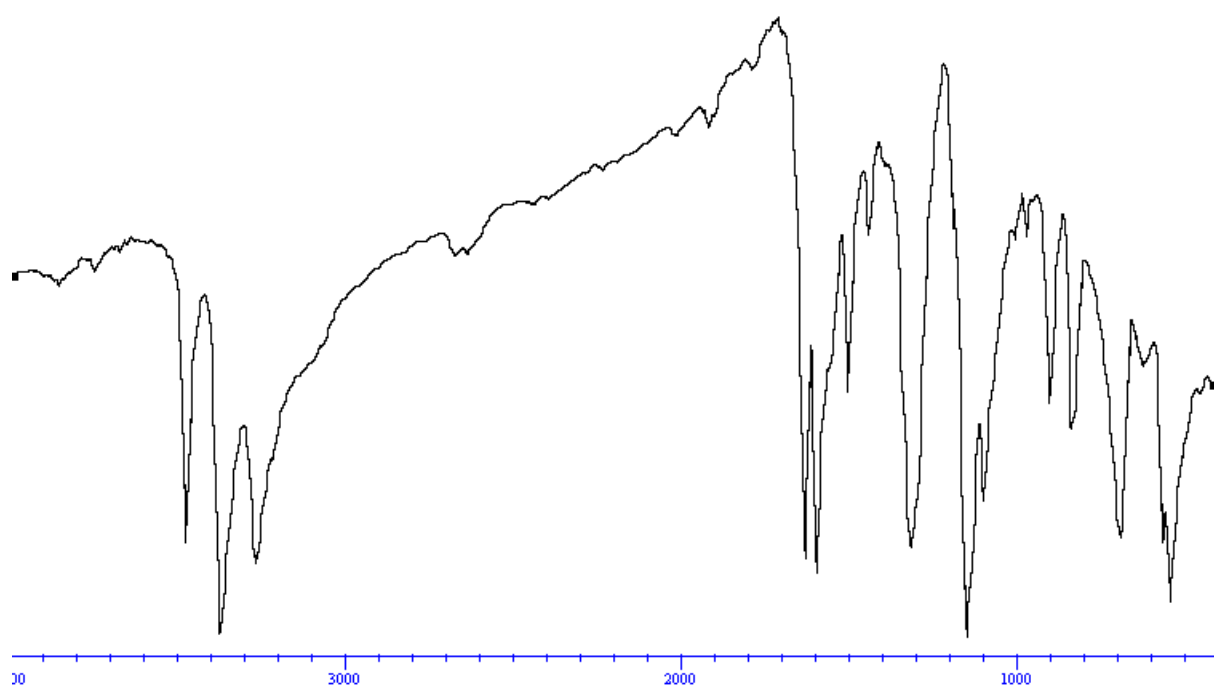
Ochłodzić mieszaninę w łaźni lodowej i ostrożnie, stopniowo dodać nasycony roztwór wodorowęglanu sodu, aż do zobojętnienia roztworu wobec papierka pH. Wytrącony sulfanilamid odsączyć na lejku Büchnera. Przekrystalizować z minimalnej ilości wody z EtOH (4 mL, 1:1). Przesączyć i wysuszyć.

Temperatura topnienia 163-164 °C. Obliczyć wydajność produktu.

Chromatografia cienkowarstwowa (TLC)

Na płytkę SiO₂ nanieść substrat oraz otrzymany produkt. Płytkę wstawić do kuwety z fazą nośną: CHCl₃/MeOH (8:2). Po wysuszeniu rezultat odczytać pod lampą UV i zakreślić sygnały ołówkiem, a następnie płytkę wywołać w komorze jodowej.

Sulfanilamid widmo IR



OZNACZANIE SZYBKOŚCI UWALNIANIA, OZNACZENIE WYTRZYMAŁOŚCI MECHANICZNEJ, ANALIZA HPLC

Określenie jednolitości zawartości substancji leczniczej:

Oznaczenie przeprowadza się dla tabletek o deklarowanej zawartości substancji leczniczej 2 mg i poniżej lub o zawartości poniżej 2% całkowitej masy tabletki. Zawartość substancji leczniczej w każdej z 10 losowo wybranych tabletek jednej serii w co najmniej 9 tabletkach nie może być mniejsza niż 85% i większa niż 115% średniej zawartości.

Oznaczanie czasu rozpadu lub rozpuszczania:

Czas, w którym tabletką w odpowiednim środowisku ulegnie rozpadowi lub rozpuszczeniu, jest jednym z czynników decydujących o jej wartości leczniczej. Czas rozpadu zwykle stosowanych tabletek do połykania powinien być jak najkrótszy, natomiast tabletek dojelitowych dostosowany do miejsca wchłaniania.

"Czas rozpadu tabletek jest to czas, po którym tabletką zanurzona w odpowiedniej cieczy ulegnie rozpadowi lub rozpuszczeniu, a na siatce o średnicy oczek 2,0 mm nie pozostaną cząstki tabletki; mogą pozostać elementy nierozpuszczonej otoczki. Dopuszcza się pozostanie na siatce miękkiej masy, bez twardego nawilżonego rdzenia." (FP VI)

Zasadnicze znaczenie dla czasu rozpadu mają: wielkość nacisku przy tabletkowaniu, zwilżalność kapilar i porowatość.

METODY STATYCZNE I DYNAMICZNE. Oznaczenie dla tabletek musujących lub dopochwowych przeprowadza się w zlewkach szklanych o płaskim dnie. Natomiast dla innych tabletek w odpowiednim aparacie. Podstawowym elementem aparatu jest uchwyt z rurkami z przezroczystego tworzywa, ograniczonymi sitem, wprowadzony w ruch pionowy o amplitudzie 5,5 cm z częstotliwością 30 na min. Rurki zanurzone są w zlewce o poj. 1000 ml zawierającej odpowiedni płyn o temp. 37°C. Tabletki umieszcza się w rurkach i obciąża cylindrycznymi krążkami z tworzywa sztucznego.

Czas rozpadu w odpowiedniej cieczy dla poszczególnych rodzajów tabletek:

- Tabletki niepowlekane do stosowania wewnętrznego - do 15 min; w wodzie.
- Tabletki do ssania - nie krótszy niż 15 min i nie dłuższy niż 60 min; w wodzie.
- Tabletki powlekane otoczką z substancji wielkocząsteczkowych - do 30 min, a otoczką cukrową - do 60 min; w wodzie. Jeżeli warunek ten nie zostanie spełniony, badanie należy powtórzyć w kwasie solnym (0,1 mol/l).
- Tabletki dojelitowe - nie powinny rozpaść się ani wykazywać pęknięć otoczki w 0,1 mol/l kwasie solnym przez 2 h, a w buforze fosforanowym o pH 6,8 powinny rozpaść się przed upływem 60 min.
- Tabletki do sporządzania roztworów i zawiesin - do 3 min w wodzie o temp. pokojowej.
- Tabletki musujące - do 5 min; oznaczenie należy przeprowadzić w zlewce o poj. 250 ml zawierającej 200 ml wody o temp. 15-25°C.
- Tabletki dopochwowe - do 15 min; oznaczenie należy przeprowadzić w zlewkach zawierających po 100 ml kwasu mlekowego (1 g/l) o temp. 37°C. W odstępach 5 min należy mieszać zawartość zlewek ruchem obrotowym.

Oznaczenie szybkości uwalniania substancji leczniczej (dostępności farmaceutycznej):

Substancja lecznicza przed wchłonięciem musi się rozpuścić, np. w soku żołądkowym lub jelitowym. Szybkość, z jaką pojawi się w krwiobiegu, zależy od szybkości jej uwolnienia (rozpuszczenia) z tabletek w miejscu wchłaniania.

Do badań uwalniania substancji leczniczej stosuje się różne typy aparatów (łopatkowy, koszyczkowy i przepływowy), w których starano się odtworzyć - w sposób modelowy -

warunki, jakie występują w poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego. Aparaty do uwalniania zbudowane są z przezroczystych materiałów, co umożliwia obserwowanie badanej formy podczas badania.



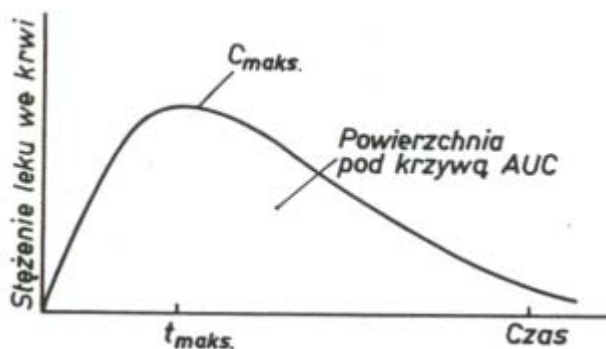
Istotne dla wszystkich metod jest utrzymanie stałych warunków oznaczania: temperatury, szybkości mieszania i (lub) przepływu płynu oraz pH. Temperaturę płynu, niezależnie od typu aparatu, utrzymuje się na stałym poziomie 37°C. Szybkość obrotów mieszadła wynosi 50 lub 75 obr./min, a koszyczka, najczęściej 100 obr./min. W aparacie przepływowym, szybkość przepływu rozpuszczalnika przez komorę powinna być stała i wynosi 4-16 ml/min.

Objętość płynu do uwalniania wynosi najczęściej 900 ml. Nie zaleca się zmniejszania objętości płynu poniżej 500 ml. Do oceny tabletek o niemodyfikowanej szybkości uwalniania (zwykłych) używa się kwasu solnego (0,1 mol/l) lub wody. Dla tabletek dojelitowych badanie szybkości uwalniania prowadzi się dwufazowo, zmieniając pH: w czasie pierwszych 2h tabletka umieszczana jest w kwasie solnym (0,1 mol/l), a w czasie dalszych 45 min lub dłużej w buforze fosforanowym o pH 6,8. W celu zmiany pH stosuje się stopniową lub całkowitą wymianę płynu.

W zalecanych odstępach czasu pobiera się do badania próbki roztworu i oznacza się w nich, odpowiednią metodą (najczęściej spektrofotometryczną lub wysokosprawnej chromatografii cieczowej), zawartość rozpuszczonej substancji leczniczej. W przypadku postaci o niemodyfikowanej szybkości uwalniania czas prowadzenia badania wynosi 30, 45 lub 60 min. Po tym czasie powinno się uwolnić co najmniej 80% substancji leczniczej. W badaniach tabletek o modyfikowanej szybkości uwalniania należy uwzględnić, że *in vivo* proces uwalniania zachodzi w czasie znacznie dłuższym (8-12 h) zarówno w żołądku, jak i w jelitach.

Oznaczenie dostępności biologicznej:

Dostępność biologiczną charakteryzują trzy parametry: ułamek dawki wchłoniętej do organizmu (AUC - pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia substancji leczniczej we krwi od czasu), czas, po którym zostaje osiągnięte stężenie maksymalne - t_{maks} , i wartość maksymalna stężenia c_{maks} . Parametry te wyznacza się, śledząc stężenie substancji leczniczej we krwi, rzadziej w innych płynach ustrojowych (ślinie, moczu).



Dostępność biologiczna należy do podstawowych parametrów wyznaczających jakość terapeutyczną leku. Określa się ją w lekach o działaniu ogólnym, podawanych przede wszystkim doustnie w postaci tabletek, kapsułek, proszków lub płynnych układów, w których substancja lecznicza jest zawieszona lub zemulgowana, podawanych doodbytniczo czopków, kapsułek, tabletek i przezskórnie w postaci roztworów, żeli, maści, plastrów. Dostępność biologiczna jest szczególnie ważna dla substancji trudno rozpuszczalnych w płynach ustrojowych. Szczegółowe postępowanie i interpretacja danych są przedmiotem nauczania biofarmacji.

LEKI SYNONIMOWE - (zasadniczo podobne) produkty farmaceutyczne pochodzące od różnych producentów, które zawierają te same ilości określonej substancji leczniczej w tej samej postaci, których dostępność farmaceutyczna, dostępność biologiczna, skuteczność lecznicza i bezpieczeństwo stosowania nie różnią się znamienne.

Oznaczanie wytrzymałości mechanicznej:

Do podstawowych badań wytrzymałości mechanicznej tabletek, zalicza się badanie ścieralności (odporność tabletek na tarcie, toczenie, uderzanie), twardości (odporność tabletek na zgniatanie) i wytrzymałości tabletek na złamanie.

Oznaczenie odporności mechanicznej tabletek na ścieranie przeprowadza się w przyrządach zwanych FRIABILATORAMI. Przyjmuje się, że jeżeli podczas 4-minutowego (100 obr.) przetaczania tabletki nie stracą na masie więcej niż 1.0%, to ich wytrzymałość jest wystarczająca. Oznaczenia przeprowadza się tylko dla tabletek niepowlekanych.



Twardość tabletek oznacza się w przyrządach zwanych TWARDOŚCIOMIERZAMI. Zasada oznaczania twardości polega na działaniu na tabletkę zwiększającej się liniowo siły nacisku i rejestrowaniu wartości siły, przy której tabletkę ulega pęknięciu. Aparaty umożliwiają pomiar w zakresie nacisku 3-300 N. W niektórych twardościomierzach istnieje również możliwość pomiaru średnicy tabletek w zakresie 3-30 mm.



Twardość tabletek można wyrazić wielkością $P_{maks.}$, tj. siłą, przy której nastąpi zgniecenie tabletki, lub tzw. współczynnikiem twardości T :

$$T = \frac{P_{maks.}}{2rh}$$

- T - współczynnik twardości wyrażony w N/m^2 lub kG/mm^2 ,
- $P_{\text{maks.}}$ - siła potrzebna do zgniecenia tabletki w N lub kG,
- r - promień tabletki w m lub mm,
- h - grubość tabletki w m lub mm.

Tabletki można uznać za dostatecznie odporne na zgniecenie, jeśli współczynnik twardości jest większy od 0.1 kG/mm^2 ($>98 \cdot 10^4 \text{ N/m}^2$).

UWALNIANIE SUBSTANCJI LECZNICZEJ

1. Aparaturę uruchom włącznikiem na jej tylnej obudowie. "Centrum dowodzenia" z panelem sterowania i ekranem, uruchom włącznikiem po lewej stronie górnego modułu.
2. W łaźni wodnej na dole maszyny znajduje się już woda destylowana.
3. Proces uwalniania prowadzi się w naczyniach (vessels) zanurzonych w łaźni. Trzymając za uchwyt z przodu górnego modułu podnieś go. Do naczynia A wlej 900 mL wody destylowanej, do naczynia B wlej 900 mL 0,1M roztwór kwasu solnego.
4. Korzystając z panelu dotykowego wybierz MENU i ustal - temperaturę łaźni - **37°C** ; ilość obrotów łopatek na minutę - **75** ; czas trwania testu - **2 h 15 min.**
5. Poczekaj aż temperatura łaźni, a przez to również temperatura płynu w naczyniach ustabilizuje się na 37°C . Aparat zaopatrzony jest w termometr, po umieszczeniu go w danym naczyniu, można śledzić na ekranie zmiany temperatury.
6. Wprowadź jedną tabletkę do naczynia z fazą wodną oraz drugą tabletkę do naczynia z 0,1M roztworem HCl.
7. Uruchom proces uwalniania naciskając przycisk RUN.
8. Pobieraj próbki- pierwsza po **15 min.**, każda następna co **30 min.**
9. Próbki poddaj badaniu absorpcji na spektrofotometrze UV-VIS.
10. Po zakończeniu procesu uwalniania podnieś górny moduł. **W obecności asystenta!** Umyj naczynia oraz łopatki, ewentualne pozostałości tabletek wyrzuć.
11. Po ponownym zmontowaniu poszczególnych elementów aparatury wyłącz górny moduł, następnie wyłącz maszynę przyciskiem z tyłu obudowy.

